#### 特許協力条約

n=C'D	0 9	DEC	2004
WIPO			PCT

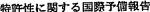
PCT

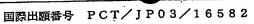
特許性に関する国際予備報告(特許協力条約第二章)

(法第12条、法施行規則第56条) [PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 Y0365-PCT	今後の手続きについ	ては、様式PCT/	'IPEA/416を着	京照すること。
国際出願番号 PCT/JP03/16582	国際出願日 (日.月.年) 24	. 12. 2003	優先日 (日.月.年) 25.	12.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D211/60,	401/06			·
出願人(氏名又は名称) 山之内製	薬株式会社			·
1. この報告書は、PCT35条に基づ法施行規則第57条(PCT36条) 2. この国際予備審査報告は、この表紙 3. この報告には次の附属物件も添付さ a	の規定に従い送付する。 を含めて全部で れている。 「一 べージである。」 「一 で で で で で で で で で で で で で で で で で で で	5。 3 ペー 5。 はこの国際予備審査 実施細則第607号 こおける国際出願の	・ジからなる。 機関が認めた訂正を含 す参照) 開示の範囲を超えた補 (電子媒体の	む明細書、請求の範 正を含むものとこの の種類、数を示す)。
4. この国際予備審査報告は、次の内名    X	報告の基礎 性又は産業上の利用で の欠如 (2)に規定する新規性 献及び説明  文献		•	
国際予備審査の請求書を受理した日 20.05.2004	•	国際予備審査報告	告を作成した日 12.11.20	0 4
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/J 郵便番号100-891 東京都千代田区霞が関三丁目	5 .		を	4P 9282 内線 3492

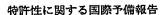
様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)





I 欄 報告の基礎
. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。
<ul> <li>□ この報告は、</li></ul>
2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出され ±差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)
出願時の国際出願書類
明細書       ページ、出願時に提出されたもの         第       ページ*、 付けで国際予備審査機関が受理したもの         第       ページ*、 付けで国際予備審査機関が受理したもの
請求の範囲       項、出顧時に提出されたもの         第       項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの         第       項*、         第       何*、         所       付けで国際予備審査機関が受理したもの         第       付けで国際予備審査機関が受理したもの
図面 第
3.
4. □ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。 (PCT規則70.2(c)) □ 明細書 第
* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

様式PCT/IPEA/409 (第I欄) (2004年1月)





第V	/ 欄 新規性、進歩性又は産業」 それを裏付ける文献及び間		ついての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、 	
1.	見解	,		
	新規性(N)	請求の範囲 請求の範囲	1 – 7	有
	進歩性 (IS)	請求の範囲 請求の範囲	4, 5 1-3, 6, 7	有 無
	産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲 請求の範囲	1-7	有 無

### 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 1. WO 00/75133 A1
- 2. IP 2-138172 A

請求の範囲1-3, 6, 7 文献1には、本願明細書第1頁に記載の一般式(A)で示されるイソキノリン誘導体を合成する方法において、まず、1位のN原子が保護されたニペコチン酸のカルボン酸部分を1, 2, 3, 4ーテトラヒドロイソキノリン誘導体でアミド化し、CU - CH - N (R²) - C (O) - A 次いで、1位の保護基を脱保護して、 $-CH_2-CH_2-N$ ( $R^2$ )-C(O)-Arを導入したことが記載されている。

一方、文献2には、上記一般式(A)と類似の化学構造を有するイソキノリン誘導体を合成する方法が記載されており、該方法は、まず、カルボン酸部分が保護されたニペコチン酸の1位のN原子に所望の基を導入し、次いで、該カルボン酸の保護基を脱保護し、1,2,3,4一テトラヒドロイソキノリン誘導体でアミド化す るものである。

そこで、文献1に記載の方法において、まず、カルボン酸部分が保護されたニペ コチン酸の1位のN原子に $-CH_2-CH_2-N$ ( $R^2$ )-C(O)-Arを導入し、次に、カルボン酸の保護基を脱保護し、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体でアミド化してみることは、文献2の記載から当業者が容易に成し得 たことである。

以上から、本願請求の範囲1-3,6及び7に記載された発明は、文献1及び2

により進歩性を有しない。

請求の範囲4,

あったとも認められない。

以上から、本願請求の範囲4及び5に記載された発明は、文献1及び2に対して 新規性及び進歩性を有する。







# **PCT**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Y0365-PCT	FOR FURTHER AC	TION	See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2003/016582	International filing date 24 December 200	• •	Priority date (day/month/year) 25 December 2002 (25.12.2002)	
International Patent Classification (IPC) or a C07D 211/60, 401/06	International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC			
Applicant YAMA	ANOUCHI PHARM	ACEUTICAL CO	)., LTD.	
This report is the international preli Authority under Article 35 and tran			International Preliminary Examining 6.	
2. This REPORT consists of a total of	f 3 sheets,	including this cover s	sheet.	
3. This report is also accompanied by	ANNEXES, comprising:		·	
a. (sent to the applicant and	d to the International Bur	reau) a total of	sheets, as follows:	
and/or sheets con	sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).			
	osure in the international		y considers contain an amendment that goes as indicated in item 4 of Box No. I and the	
b. (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s))  , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
This report contains indications rel		ms:		
Box No. I Basis of the	report			
Box No. II Priority				
Box No. III Non-establis	hment of opinion with re	gard to novelty, inven	ative step and industrial applicability	
Box No. IV Lack of unit	y of invention			
Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement			elty, inventive step or industrial applicability;	
Box No. VII Certain defe	cts in the international ap	plication		
Box No. VIII Certain obse	Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand		Date of completion	of this report	
20 May 2004 (20.05	.2004)	12 N	ovember 2004 (12.11.2004)	
Name and mailing address of the IPEA/JP		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		



International a	ation No.
PCT/JE	22003/016582

Box No. I	Basis of the report				
1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.					
	This report is based on translations from the original language into the following language which is language of a translation furnished for the purpose of:				
[	international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))				
[	publication of the international application (under Rule 12.4)				
	international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)				
furnish and are	egard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been need to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" e not annexed to this report):				
	The international application as originally filed/furnished				
_	the description:  nages , as originally filed/furnished				
I -					
1	pages* received by this Authority on  received by this Authority on				
	pagos				
<u> </u>	the claims:  nages , as originally filed/furnished				
	1.1 (to all a middle and a strict 10				
1	pages*, as amended (together with any statement) under Article 19 pages* received by this Authority on				
1	pages* received by this Authority on				
<b>!</b>					
1 —	the drawings:  , as originally filed/furnished				
	pageo				
	pages* received by this Authority on pages* received by this Authority on				
	a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.				
l					
3.	The amendments have resulted in the cancellation of:				
	the description, pages				
1	the claims, Nos.				
ļ	the drawings, sheets/figs				
ł	the sequence listing (specify):				
Ī	any table(s) related to sequence listing (specify):				
4.	This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).  the description, pages the claims, Nos. the drawings, sheets/figs the sequence listing (specify): any table(s) related to sequence listing (specify):				
* If ite	m 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."				



International application No.

PCT/JP03/16582

Box No. V Reasoned statement u citations and explanat	nder Article 35(2) w lions supporting sucl	ith regard to novelty, inventive step or industrial applicability; h statement	
1. Statement Novelty (N)	Claims	1-7	YES
Novelly (11)	Claims		МО
Inventive step (IS)	Claims	4, 5	YES
	Claims	1-3, 6, 7	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
•	Claims		NO
1			

- 2. Citations and explanations (Rule 70.7)
- 1. WO, 00/75133, A1.
- 2. JP, 2-138172, A.

Claims 1-3, 6, 7

Document 1 describes a method for synthesizing an isoquinoline derivative represented by the general formula (A) presented on Page 1 of the Description, wherein, first, a carboxylic acid portion of a nipecotinic acid with a protected N atom in 1 position is amidized with a 1,2,3,4tetrahydroisoquinoline derivative and then the protective group in 1 position is deprotected and -CH2- $CH_2-N(R^2)-C(O)$ -Ar is introduced.

On the other hand, document 2 describes a method for synthesizing an isoquinoline derivative having a chemical structure similar to that represented by the aforementioned general formula (A), wherein first, the desired group is introduced to the N atom in 1 position of nipecotinic acid with a protected carboxylic acid portion and then the protective group of the carboxylic acid is deprotected and amidization is conducted with 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivative.

Here, first, introducing the -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)-C(O)-Ar to the N atom in 1 position of nipecotinic acid with a protected carboxylic acid portion, then deprotecting the protective group of the carboxylic acid and conducting amidization with 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivative in the method described in document 1 could have easily been conceived by a person skilled in the art based on the description in document 2.

It follows from the above that the inventions described in claims 1-3, 6, and 7 do not involve an inventive step based on documents 1 and 2.

### Claims 4, 5

Documents 1 and 2 neither describe nor suggest reacting a dihydroxazole derivative with nipecotinic acid and this feature cannot be considered obvious to a person skilled in the art.

It follows from the above that the inventions described in claims 4 and 5 appear to possess novelty and involve an inventive step with respect to documents 1 and 2.

Form PCT/ IPEA/409 (Box No. V) (January 2004)